Stratégie d'exploration biochimique des Endocrinopathies

Pr L. Griene

Avril - Mai 2023

Stratégie d'exploration biochimique des Endocrinopathies

- Plan du cours

- Prérequis ;
- Objectifs pédagogiques ;
- Rappels sur la nature chimique des hormones, leurs mécanismes de biosynthèse, de stockage et de libération, leurs formes moléculaires plasmatiques, leurs mécanismes d'action moléculaire, leurs voies cataboliques et leur élimination ;
- Les mécanismes physiopathologiques des endocrinopathies (insuffisances et excès d'activité hormonale) ;
- Stratégie générale d'exploration biochimique d'une endocrinopathie ;
- Stratégie d'exploration des insuffisances et des excès de fonctionnement de l'axe de la thyroïde ;
- Stratégie d'exploration des insuffisances et des excès de fonctionnement de l'axe de la GH chez l'enfant et l'adulte ;
- Dosages des hormones plasmatiques : problèmes, pièges, sensibilité/spécificité).

Stratégie d'exploration biochimique des Endocrinopathies

- **Prérequis (de la 2ème année de Médecine)**
- Nature chimique des hormones;
- Mécanismes de biosynthèse, de stockage et de libération des hormones protéiques, stéroïdiennes et dérivées d'acides aminés (hormones thyroïdiennes, Vitamine D et catécholamines);
- Mécanismes d'action moléculaire des hormones (liaison aux récepteurs membranaires / intracellulaires, activation des voies de signalisation);
- Formes moléculaires plasmatiques des hormones (protéines de liaison plasmatiques);
- Catabolisme et élimination des hormones; ½ vie plasmatique;
- Régulation de la biosynthèse et de la libération des hormones du complexe hypothalamo-hypophysaire;

Stratégie d'exploration biochimique des Endocrinopathies

• Objectifs pédagogiques

- A l'issue de sa formation, l'étudiant doit être capable de :
  - Décrire l'organisation fonctionnelle des différentes hormones d'un axe hypothalamo-hypophyso-glande endocrine périphérique ;
  - Caractériser les différents mécanismes responsables des endocrinopathies ;
  - Planifier les différentes étapes de l'exploration biochimique d'une endocrinopathie ;
  - Argumenter la mise en oeuvre des méthodes dynamiques d'exploration ;
  - Mettre en lumière les points faibles des méthodes de dosage des hormones plasmatiques ;
  - Expliciter les chevauchements entre des valeurs de référence et des valeurs pathologiques de la concentration plasmatique des hormones.

COMMUNICATION CELLULAIRE

Organisme pluricellulaire

Société cellulaire avec
une organisation hiérarchisée

Molécule, cellule, tissu, organe, appareil, organisme

Nécessité de communication entre
ces différents niveaux et l' environnement (écosystème)
Réseaux de communication

Assurer le Développement et la Reproduction
S'adapter aux changements

COMMUNICATION CELLULAIRE

Concepts de :

1- Cellule émettrice

2- Signal
(molécule informationnelle)

3- Cellule réceptrice

COMMUNICATION CELLULAIRE

Nature du signal	Mode de communication
Signal moléculaire extracellulaire	
Neurotransmetteurs	Par voie nerveuse
Hormones / Neurohormones	Par voie humorale endocrine
Médiateurs locaux	Par voie locale/régionale
Cytokines Facteurs de croissance Prostaglandines Histamine Monoxyde d' azote (NO)	Paracrine Autocrine Intracrine

Anatomie des glandes endocrines

Glande organisée en organe :

Hypophyse

Thyroïde

Surrénales

Gonades

Placenta …

Organe renfermant des cellules dispersées qui exercent une fonction endocrine :

Cerveau

Cœur

Foie

Intestin

Poumon

Rein

Tissu adipeux…

Anatomie des glandes endocrines

The Classical Endocrine Glands
Pituitary gland
Thyroid gland
Parathyroid gland
Islets of Langerhans
Adrenal glands
Gonads (testes and ovaries)
Placenta

Organs with Endocrine Functions
Brain
Heart
Liver
Gastrointestinal tract
Kidneys
Fat

Relations entre la nature chimique des Hormones et la localisation subcellulaire des récepteurs utilisés

Nature chimique	Solubilité	Récepteur utilisé
Hormones protéiques Catécholamines	Hydrosolubles	Membranaires
Stéroïdes H. Thyroïdiennes Vit D	Liposolubles	Intracellulaires
Acide rétinoïque	Liposolubles	Intracellulaires

Relations entre
- la nature chimique des Hormones
- leurs formes moléculaires plasmatiques
- leur demi-vie

Nature chimique	Solubilité	Formes moléculaires plasmatiques	Demi-vie
Hormones protéiques Catécholamines	Hydrosolubles	Libres (quelques exceptions)	Courte 5 – 60 mn
Stéroïdes H. Thyroïdiennes Vit D	Liposolubles	Libres (minoritaires) Liées (majoritaires)	Longue Plusieurs heures
Acide rétinoïque			

Les protéines plasmatiques de transport des hormones

Structure	Protéines
Lieu de synthèse	Foie
Transporteurs spécifiques	Forte affinité; capacité limitée
Transporteurs non spécifiques	Faible affinité; capacité très élevée
Fonctions assurées	Régulation : équilibre entre forme libre (active) et forme liée (inactive)
	Forme liée : réserve hormonale circulante rapidement disponible
	Rôle tampon (évite les variations brutales d' activité hormonale)
	Protège l' hormone de l'inactivation et de l'élimination
	Augmente la demi-vie plasmatique hormonale
	Pathologie hormonale liée à des anomalies du transporteur (biosynthèse, affinité …)

Hormones
Stockage et Libération

1- Catégorie d' hormones stockées après leur biosynthèse, avant leur libération

Hormones protéiques / thyroïdiennes

2- Catégorie d' hormones libérées dès que leur synthèse est achevée

Hormones stéroïdes

Catabolisme – Elimination des Hormones

1- Au niveau plasmatique

Action de protéases :

- Non spécifiques
- Spécifiques (insulinase, vasopressinase)

2- Au niveau hépatique

Conjugaisons des hormones liposolubles
(pour les rendre hydrosolubles)

Cycle Entéro-hépatique

3- Au niveau des cellules cibles

Internalisation et recyclage / dégradation

4- Elimination rénale

(hormone intacte libre / catabolites

Mécanisme d'action moléculaire des hormones

1- Hormones qui ne pénètrent pas dans leurs cellules cibles

Voies de signalisation avec récepteurs membranaires et système de transduction

2- Hormones qui pénètrent dans leurs cellules cibles

Récepteurs intracellulaires

MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES ENDOCRINOPATHIES

I- INSUFFISANCES D'ACTIVITE HORMONALE

1- ANOMALIES D'EMISSION DE L'HORMONE (SIGNAL MOLECULAIRE)

1.1- Destruction (> 80%) des cellules productrices par :

- Infections;
- Inflammations;
- Infiltrations;
- Tumeurs;
- Traumatismes;
- Chirurgie / Radiothérapie ;
- Hémorragies / Causes vasculaires

1.2- Anomalies génétiques :

- Du gène de structure de l'hormone (qualitatives / message erroné)
- Des régions régulatrices du gène de structure (quantitatives / message correct en faible quantité);

1.3- Emission retardée du signal.

I- INSUFFISANCES D'ACTIVITE HORMONALE

2- DETOURNEMENT / SEQUESTRATION DU SIGNAL

2.1- Par des anticorps anti-signal;

2.2- Par augmentation de la concentration des protéines plasmatiques de transport des hormones

Facteurs qui impactent la concentration plasmatique d'une protéine de transport plasmatique des hormones : SHBG

Increased SHBG	Decreased SHBG
Oestrogens	Androgens
Hyperthyroidism	Hypothyroidism
Liver disease	Obesity
Catabolic states	Protein-losing disorders
Human immunodeficiency virus (HIV)	Undernutrition
Anticonvulsants	Glucocorticoids, anabolics, progestins

I- INSUFFISANCES D'ACTIVITE HORMONALE

3- ANOMALIES DE RECEPTION DU SIGNAL

3.1- Lésions importantes du tissu cible;

3.2- Anomalies génétiques du récepteur (quantitatives/qualitatives);

3.3- Occlusion (occupation) du récepteur (anticorps anti-récepteur bloquants)

I- INSUFFISANCES D'ACTIVITE HORMONALE

4- ANOMALIES POST-RECEPTEUR

- Anomalies structurales des acteurs moléculaires intracellulaires de la voie de signalisation
- Protéines kinases A, C,
- Régions régulatrices de gènes de structure ...

II- EXCES D'ACTIVITE HORMONALE

1- EMISSION TROP INTENSE DU SIGNAL

(hyperplasie, adénome, adénocarcinomes...).

2- ABSENCE DE LIAISON PLASMATIQUE

- Baisse ou absence des protéines plasmatiques de transport

II- EXCES D'ACTIVITE HORMONALE

3- ACTIVATION PERSISTANTE DU RECEPTEUR

3.1- Par anomalies structurales du récepteur (congénitales ou acquises) et activation secondaire chronique du système de transduction du signal.

3.2- Par un signal de structure anormale dont l'affinité pour le récepteur est supérieure à celle du signal physiologique.

3.3- Par la présence de leurres au niveau du site récepteur :

3.3.1- Anticorps anti-récepteur stimulateurs;

3.3.2- Anticorps anti-idiotypiques d'anticorps anti-signal (image interne).

II- EXCES D'ACTIVITE HORMONALE

4- ANOMALIES POST-RECEPTEUR

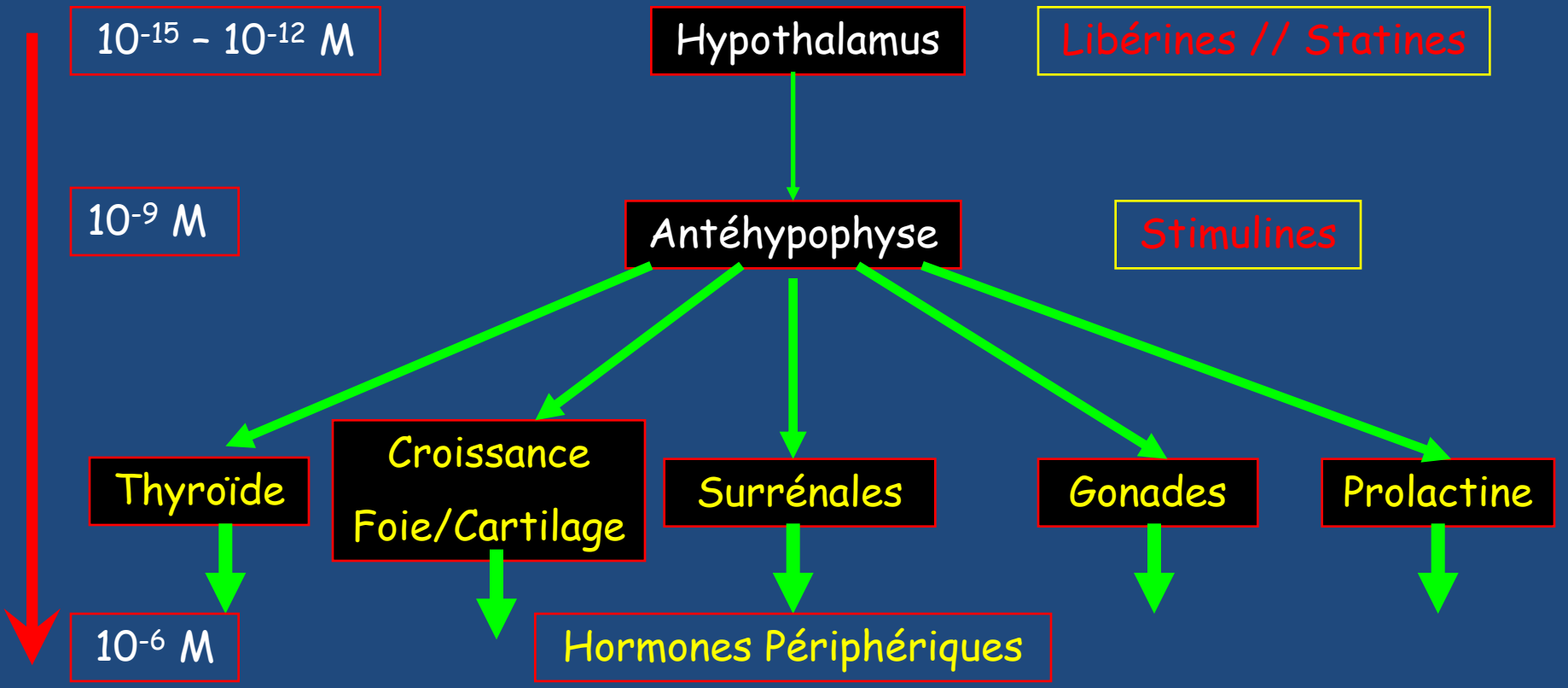
4.1- Anomalies structurales des protéines de couplage (Gs) provoquant leur activation permanente
(atteinte congénitale = hyperplasie;
atteinte acquise = tumeur);

4.2- Anomalies structurales du système effecteur membranaire provoquant son activation permanente (adénylate cyclase...).

Caractéristiques Générales
Amplifications / Axes

Les hormones constituent souvent des axes fonctionnels,
qui peuvent être relativement complexes,
comme les hormones du complexe hypothalamo-hypophysaire.

Caractéristiques Générales
Amplifications / Axes



Axes Hypothalamo-Antéhypophyso-Glandes Endocrines Périphériques

Caractéristiques Générales
Amplifications / Axes

Antéhypophyse

5 types cellulaires

5 Axes

1- Axe de la Croissance

2- Axe de la Corticosurrénale

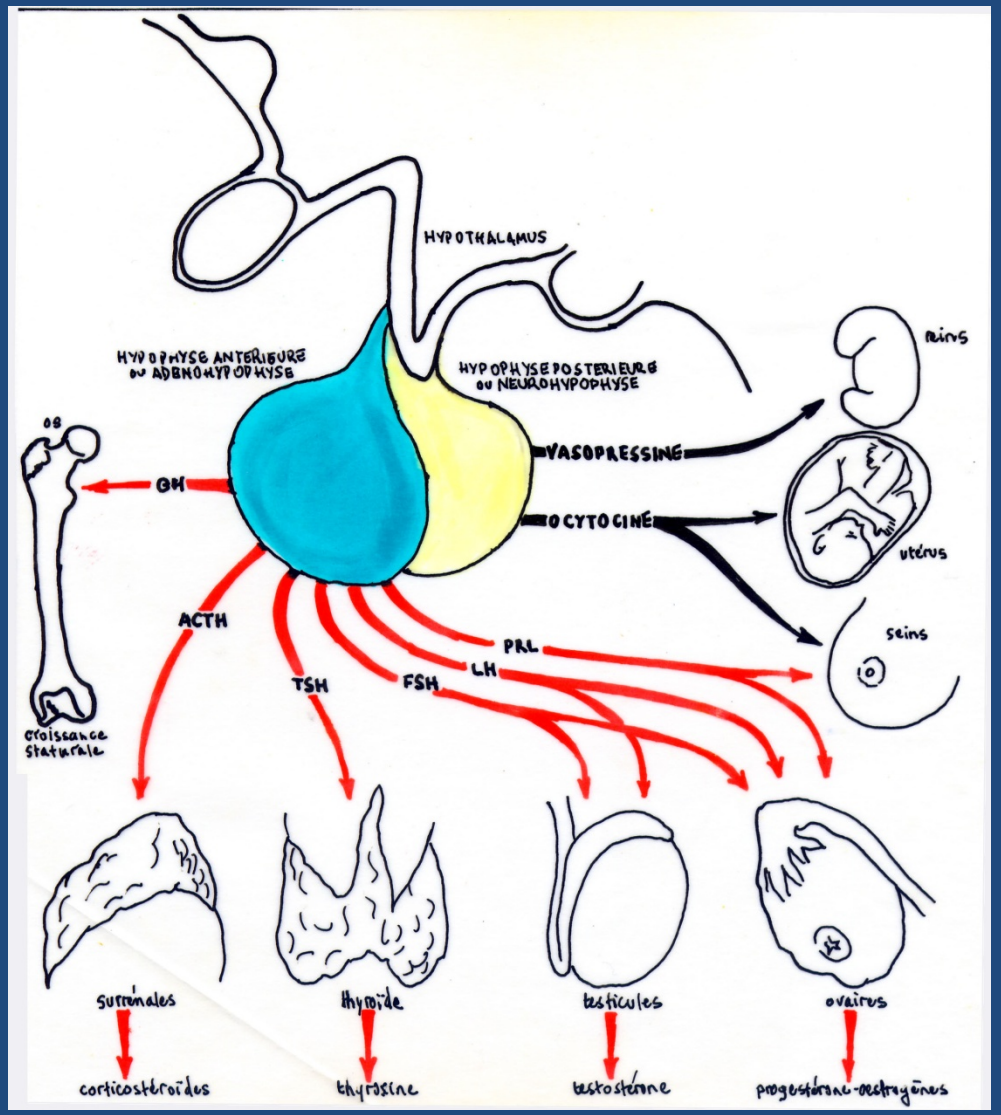
3- Axe de la Thyroïde

4- Axe des Gonades

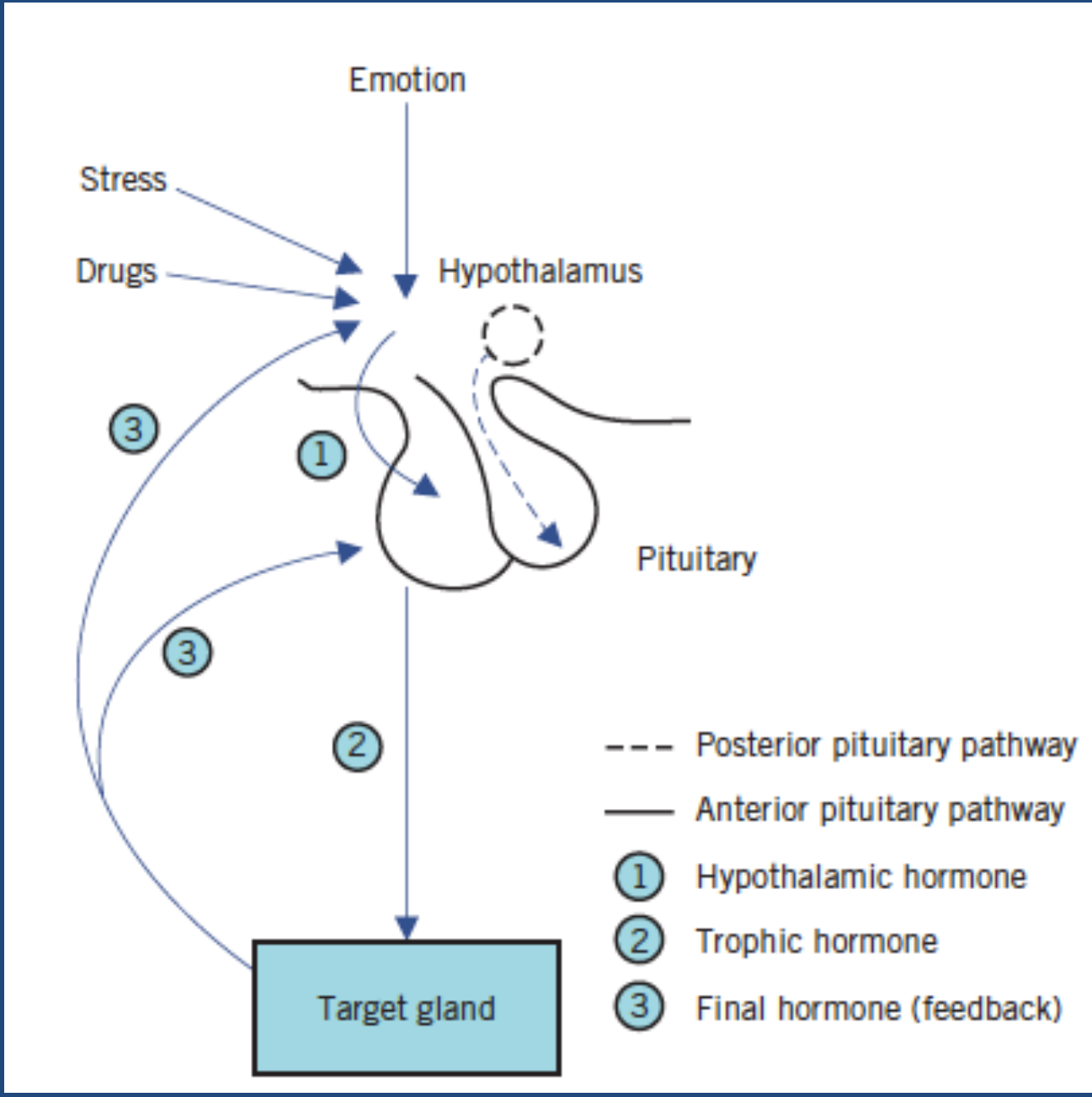
Axe de l'ovaire

Axe du testicule

5- Axe de la Prolactine



Contrôle de la secrétion des hormones antéhypophysaires



Exploration biochimique d'un Axe hormonal

- 1- Nécessité de mesurer et combiner plusieurs paramètres,
  - hormonaux et non hormonaux,
  - par des méthodes statiques et/ou dynamiques
  - pour aboutir au diagnostic étiologique

  des hyper et des hypofonctionnements hormonaux.

- 2- Les concentrations plasmatiques des hormones étant très basses,
  - il est donc nécessaire d'utiliser, pour les mesurer,
  - des méthodes de dosage très sensibles,

  comme les méthodes immunochimiques

  avec toute leur diversité (RIA, ELISA, ECLIA, …).

Exploration biochimique d'un Axe Hormonal

- 3- Interpréter les concentrations plasmatiques des hormones en fonction de l'âge et de l'état physiologique des patients (nourrisson, enfant, adolescent, adulte, femme enceinte, sujet âgé)

- 4- Problèmes de dosage des hormones liés :
  - à la calibration de la méthode de mesure ;
  - à la spécificité des anticorps utilisés.

Stratégie d'exploration d'un axe hormonal

1- Débuter par les dosages statiques

1.1- En première intention,

Doser les hormones périphériques ou distales de l'axe :

(ou les effets biochimiques des Hormones périphériques)

Diagnostic positif

1.2- Dans un 2ème temps, doser l'hormone antéhypophysaire

Diagnostic étiologique

2- Réaliser dans un 3ème temps des dosages dynamiques

(si les résultats de l'exploration statiques ne sont pas concluants).

Exploration biochimique d'un Axe Hormonal

Nous étudierons l'exploration de :

- l'axe de la thyroïde ;
- l'axe de la croissance staturale.

Axe Hypothalamo-Hypophyso-Thyroïdien

Régulation

Effecteurs (+)

Froid

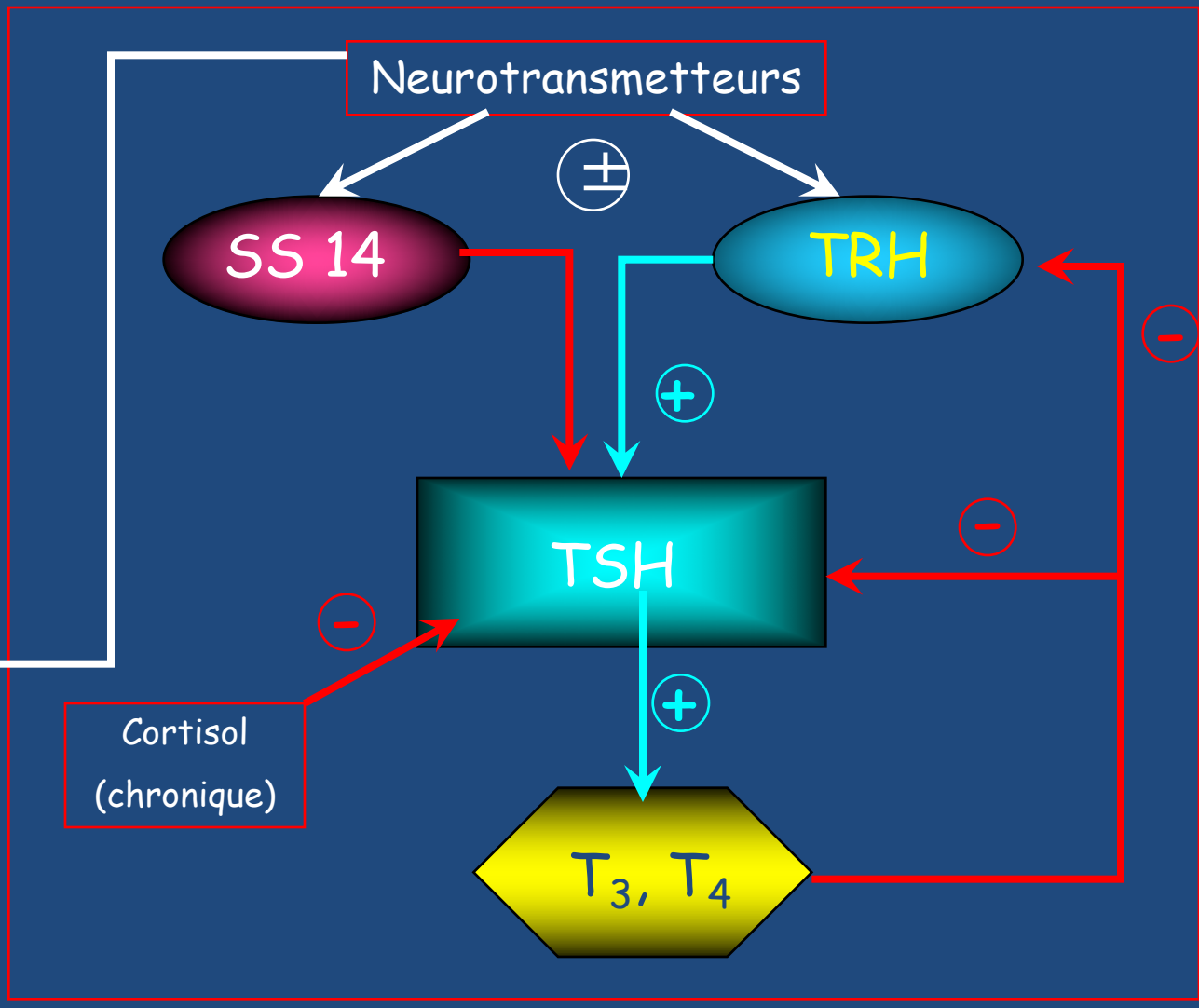
Stress / Cortisol (aigu)

GABA (-)

Dopamine (-)

Noradrénaline (+)

Sérotonine (+)



Exploration de l'axe de la Thyroïde

Stratégie d'exploration biochimique de l'axe de la thyroïde :

1- Débuter par les dosages statiques

1.1- En première intention,
Exception : mesurer l'hormone antéhypophysaire : TSH

1.2- Dans un 2ème temps,
mesurer les hormones périphériques ou distales de l'axe :
les hormones thyroïdiennes libres
(ou les effets biochimiques des H.T)

2- Réaliser dans un 3ème temps des dosages dynamiques
(si les résultats de l'exploration statiques ne sont pas concluants).

Exploration de l'Axe de la Thyroïde

- **Dosages statiques des hormones plasmatiques**
- 1- TSH plasmatique : sensibilité clinique ++++
- 2- Hormones thyroïdiennes plasmatiques libres :
  - fT3 = 0,3% de T3 totale
  - fT4 = 0,04% de T4 totale

Résultats de ces 03 mesures :

➢ Euthyroïdie / Hyperthyroïdie / Hypothyroïdie

➢ Permettent de localiser le siège de la dysthyroïdie :

- Atteinte périphérique (Glande thyroïde) ;
- Atteinte centrale (Hypophyse/Hypothalamus).

Exploration de l'Axe de la Thyroïde

- Dosages plasmatiques dynamiques

- Epreuve de stimulation
  - Test au TRH

- Epreuve de freination
  - Test à la T4

(Syndrome de Résistance aux hormones thyroïdiennes)

Exploration de l'Axe de la Thyroïde

- Autres paramètres à mesurer / à visée diagnostique

  - 3- TBG plasmatique
    (Thyroxin Binding Globulin)
  - 4- Thyroglobuline (Tg) plasmatique
  - Dosage des auto-anticorps :
    - 5- Anticorps anti-Tg
    - 6- Anticorps anti-TPO
  - 7- Anticorps anti-Récepteur de la TSH

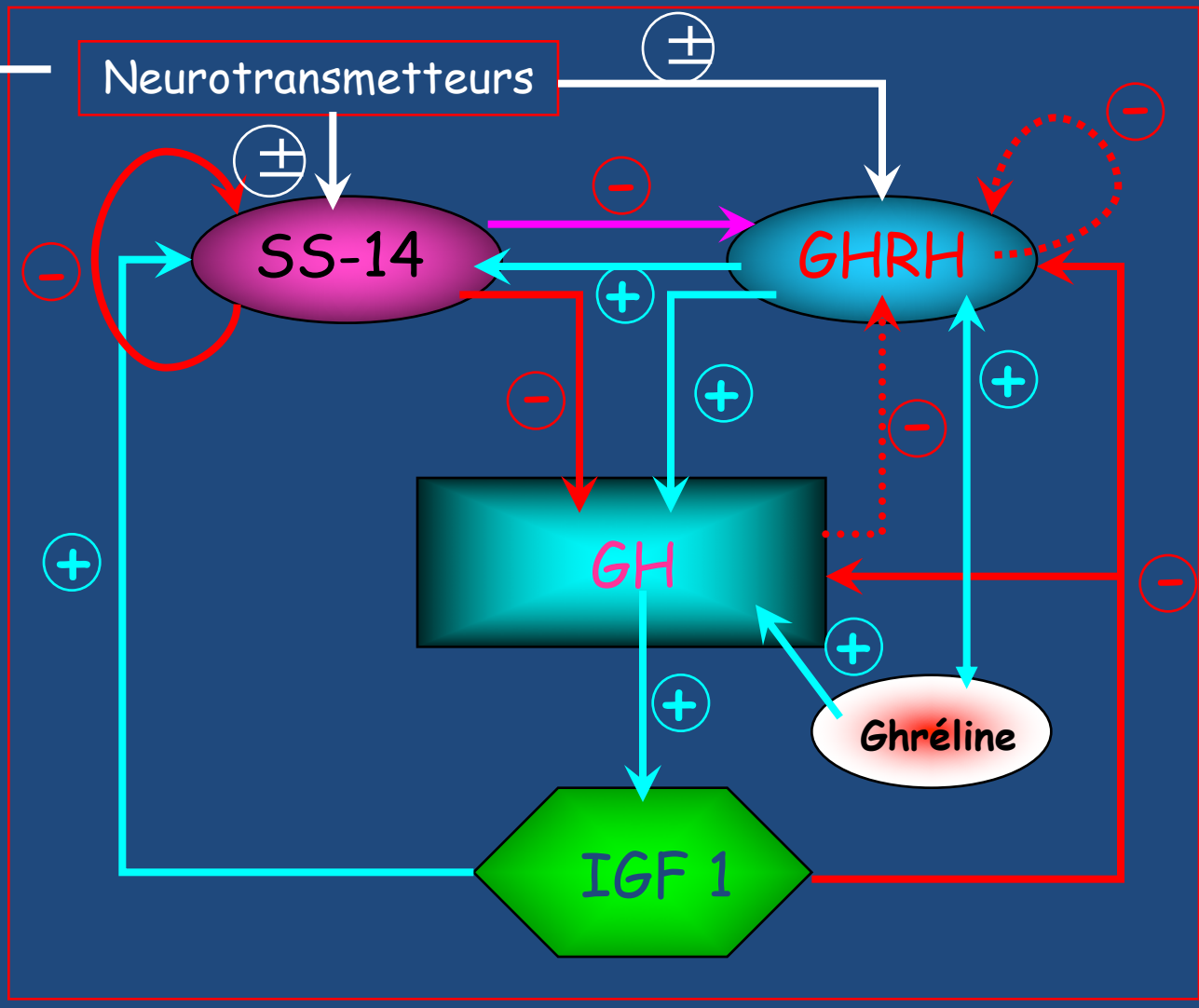
Axe de la croissance staturale

Régulation

Effecteurs (+)

Jeûne
Hypoglycémie
Repas riche en protéines
Sommeil
(1h après son début)
Exercice physique
Stress
H. Thyroïdiennes
Cortisol (en aigu)

Acétylcholine (-)
GABA (-)
VIP (-)
Bombésine (14 AA; (-)
Dopamine (+)
Noradrénaline (+)
Glutamate (+)
Galanine (29 AA) (+)



Diagnostic biochimique du Déficit en GH ou GHD chez l'Enfant

Principales pathologies liées à un défaut d'activité de l'axe de la GH (GHD)

Retards de croissance staturale

- Clinique

→ si survenue avant fin de la croissance :
Retard de croissance staturale (nanisme hypophysaire)

→ si survenue après fin de la croissance : latence (si déficit isolé)

- Etiologies

→ Insuffisances hypophysaires congénitales ou acquises,

→ Atteintes hypothalamiques diverses

→ Syndrome de Laron : résistance des tissus-cibles à la GH (↑ GH)

Etiologies des GHD

Idiopathic

Genetic (Laron)

Congenital (Turner)

- Associated with structural defects
  - Agenesis of corpus callosum
  - Septo-optic dysplasia
  - Holoprosencephaly
  - Arachnoid cyst
- Associated with midline facial defects
  - Single central incisor
  - Cleft lip/palate
  - Nasal dimple

Acquired

- Perinatal trauma
- Postnatal trauma
- Central nervous system infections

Primary tumours of hypothalamus or pituitary

- Craniopharyngioma
- Glioma/astrocytoma
- Germinoma

Secondary tumours of hypothalamus or pituitary

- Histiocytosis
- Lymphoma

Cranial irradiation

Transient

- Psychosocial deprivation

Causes de retard de croissance

Familial short stature
Social/emotional deprivation
Undernutrition and chronic disease
- Coeliac disease
- Rickets
- Chronic kidney disease

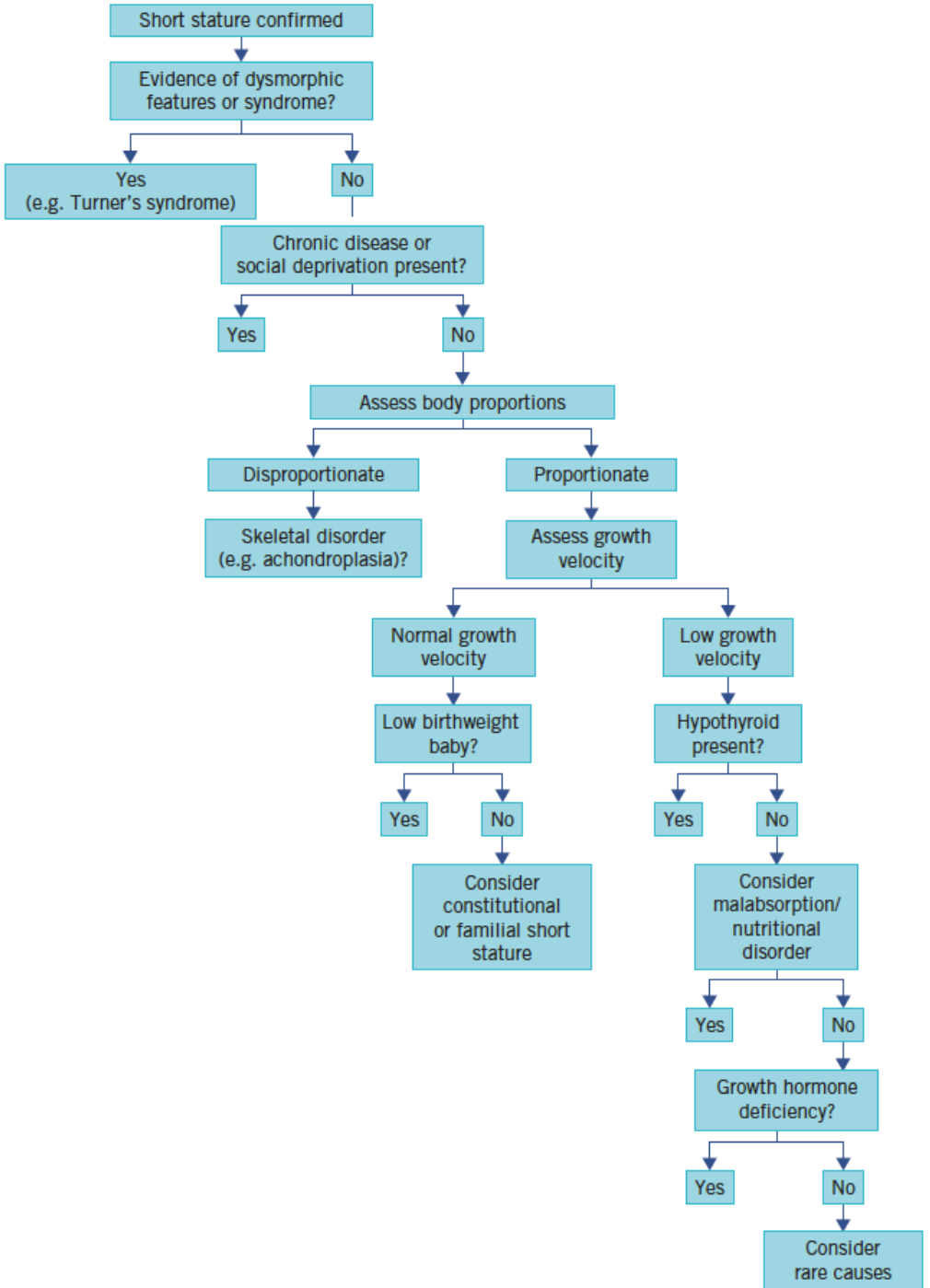
Endocrine disorders
- Growth hormone deficiency, congenital or acquired
- Hypothyroidism
- Cushing's syndrome
- Congenital adrenal hyperplasia

Chromosomal abnormalities
- Turner's syndrome (45,X0)

Skeletal disorders
- Achondroplasia,

Laron-type dwarfism and Pygmies

Algorithme d'exploration biochimique d'un retard de croissance staturale



Diagnostic biochimique de GHD chez l' Enfant

- Dosages statiques de la GH plasmatique

→ Un dosage « isolé » de la GH plasmatique :

Peu d' intérêt (++++++)

Axe de la croissance staturale

Antéhypophyse

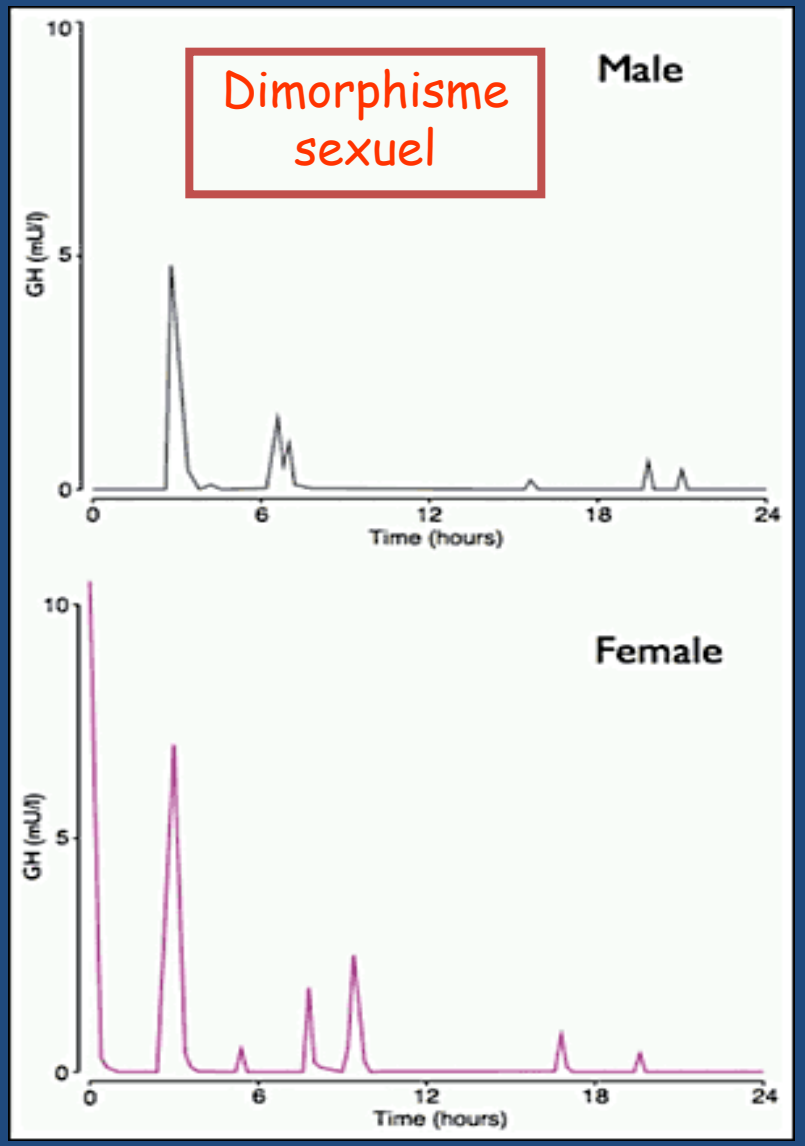
GH
Growth Hormone

Hormone Somatotrope
STH

Libération pulsatile

Rythme circadien

Repas / Éveil – Sommeil



Diagnostic biochimique de GHD chez l' Enfant

- GH plasmatique « isolée » :
- Peu d' intérêt

- La GH est sécrétée de manière pulsatile, avec des taux sériques :

- élevés au moment des pics,

- bas durant les périodes de creux,

présentant alors des valeurs souvent à la limite de détection des méthodes de dosage immunochimiques conventionnelles.

Diagnostic biochimique de GHD chez l' Enfant

La mesure de la GH sur un prélèvement « isolé »
est donc en général très peu informative,
non seulement en raison de la pulsatilité
de sa sécrétion, qui est donc irrégulière,
(pics étroits séparés par de longues plages basses),
mais également en raison de sa demi-vie courte (30 mn).

Probabilité élevée de se retrouver à distance d' un « pulse » de sécrétion et donc d' obtenir une valeur basse de GH, imposant l' utilisation de tests dynamiques.

Diagnostic biochimique de GHD chez l' Enfant

- Pour ces raisons, un diagnostic de GHD ne peut se faire par la mesure de la GH basale.

Diagnostic biochimique de GHD chez l' Enfant

- Une mesure isolée de la GH plasmatique peut cependant exclure le diagnostic de GH (lorsque la GH plasmatique se trouve dans l'intervalle de référence).

Mesure réalisée fortuitement
au moment d'un pic sécrétoire

Diagnostic biochimique de GHD chez l' Enfant

- Dosages statiques de la GH

→ GH plasmatique « isolée »

Intérêt dans 2 les situations suivantes +++ :

- Syndrome de Laron ;
- GH bioinactive.

Dans ces 2 situations, la GH est normale ou ↑

Diagnostic biochimique de GHD chez l' Enfant

- **Explorations dynamiques de la GH**

  - Tests de stimulation de la GH
  - Indispensables

Si insuffisance sécrétoire en GH

- → absence ↑ de la GH après stimulation (ou faible augmentation)

Diagnostic biochimique de GHD chez l' enfant
Tests de stimulation de la GH

Pour le diagnostic de déficit en GH (GHD),
utilisation chez l 'enfant d'un certain nombre d' agents pharmacologiques qui stimulent la sécrétion de GH;
les plus courants sont :

- le test de tolérance à l' insuline (ITT)
- le test à l' arginine ou l' ornithine
- le test au glucagon
- le test au GHRH
- le test à la clonidine
- le test à la L-DOPA
- les tests avec certains béta-bloquants (propranolol ou betaxolol)

On peut aussi effectuer des tests « couplés »,
c' est-à-dire associant deux agents pharmacologiques
(arginine-insuline, ou glucagon-propranolol, clonidine-bétaxolol …).

Diagnostic biochimique de GHD chez l'enfant
Tests de stimulation

Aucun de ces tests n'est cependant parfait
(présentent tous des limites physiologiques et/ou analytiques)
D'où leur multiplicité
et
D'où l'obligation,
pour poser le diagnostic de GHD chez un enfant de petite taille,
ou qui ralentit sa vitesse de croissance

de réaliser deux tests consécutifs différents
(dont l'un doit être un test « couplé »)
avec aucune valeur de GH ≥ 20 µU/mL

On dose la GH à -15 mn et immédiatement avant l'administration
d'un de ces agents, puis à différents moments,
suivant des protocoles bien codifiés (30, 60, 90, 120, 180 mn).

Diagnostic biochimique de GHD chez l'enfant
Particularités de l'ITT

- Le test de tolérance à l'insuline (ITT) doit être réalisé dans des unités spécialisées d'endocrinologie pédiatrique,

en raison du risque d'hypoglycémie sévère.

- Ce test constitue

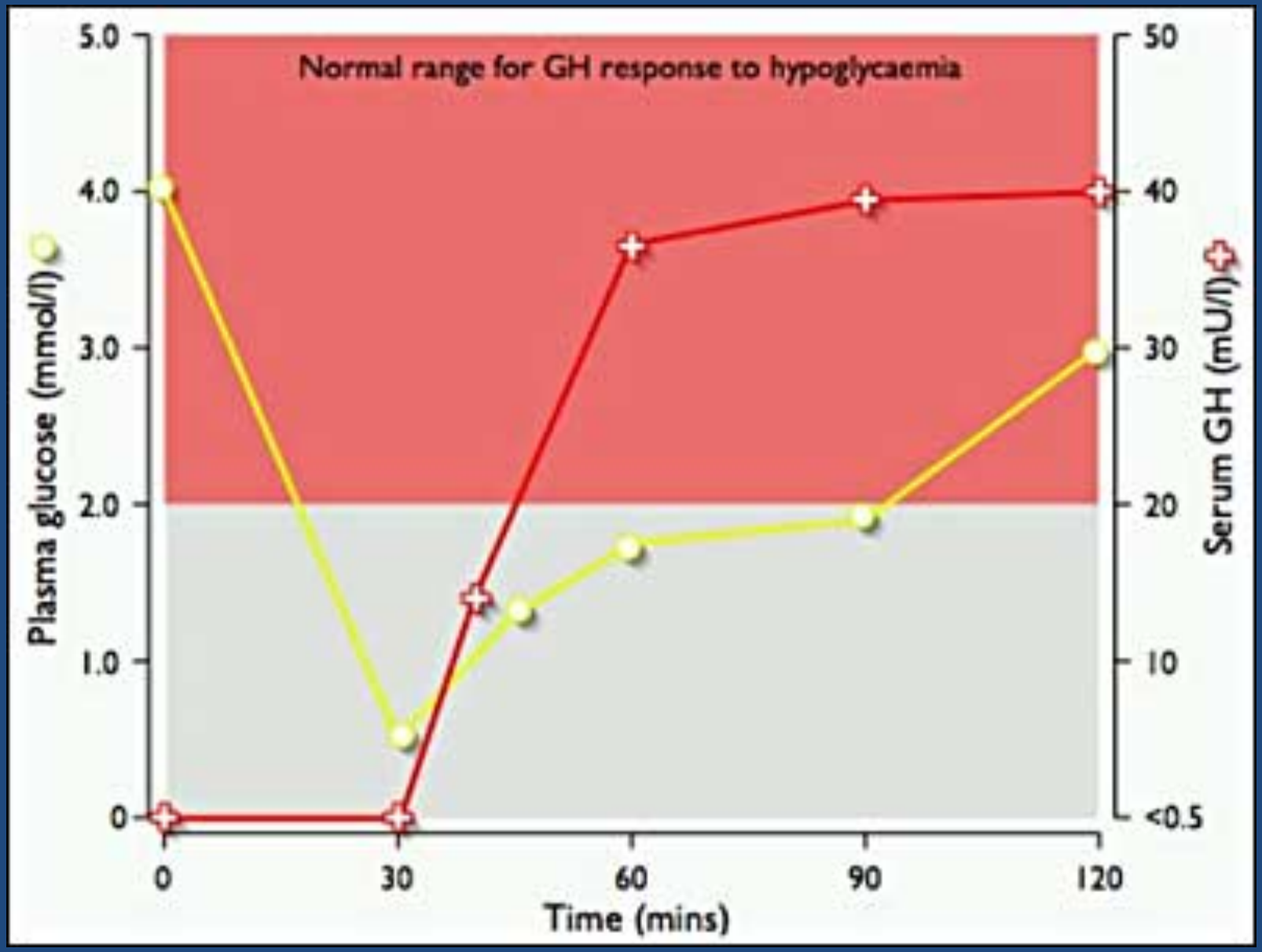
le stimulus de la sécrétion de GH le mieux validé.

- Il ne peut cependant être réalisé chez les enfants :

< 5 ans,

Épileptiques.

Test à l' insuline et libération de GH



Diagnostic biochimique de GHD chez l' enfant
Autres tests dynamiques

- D' autres tests dynamiques sont fréquemment utilisés en endocrinologie pédiatrique :

- Tests au glucagon et à la clonidine au cours desquels un taux plasmatique de GH < 15 mU/L est en faveur d' un diagnostic de GHD.

Diagnostic biochimique de GHD chez l' Enfant

- Dosages statiques d'autres paramètres GH dépendants

→ IGF1, IGFBP3, ALS et GHBP

Informations de qualité variable

Diagnostic biochimique de GHD chez l'enfant
Intérêt du dosage de l'IGF1 et/ou l'IGFBP3

- La valeur clinique de mesures isolées d'IGF-1, IGFBP-3, IGFBP-2 et ALS, seules ou combinées, chez les enfants avec suspicion de GHD, constituent des marqueurs biochimiques utiles pour confirmer le diagnostic clinique.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'enfant
Intérêt du dosage de l'IGF1

* Structure de l'IGF1 : peptide de 7 500 Da
• Homologie structurale avec la proinsuline.

• Origine tissulaire
• Foie (+++), sous le contrôle de la GH ;
• ↑ de la production pendant la période de croissance
Peu de fluctuation nycthémérale.

• Circulation sanguine :
liaison à des protéines de transport,
les IGF-BP ; en particulier, l'IGF-BP3.

Diagnostic biochimique de GHD chez l' enfant
Intérêt du dosage de l' IGF1

- La sécrétion d' IGF1
peut être modifiée par :

- une insuffisance hépatique,
- une insuffisance rénale,
- la dénutrition,
- le diabète sucré.

Caractéristiques des GHD idiopathiques

Les GHD isolés idiopathiques sont prédominants (70 % des cas)

Leur prévalence dans la population varie entre 1/4 000 et 1/10 000 selon les estimations

Les formes familiales représentent un faible pourcentage : 3 à 5 %

Les GHD familiaux

Les gènes potentiellement impliqués :

1- GHRH
2- GHRH-R
3- GH
4- GH-R
5- IGF1
6- IGF1-R
7- GHS-R

SYNDROME D'INSENSIBILITE A LA GH (RESISTANCE A LA GH) SYNDROME DE LARON

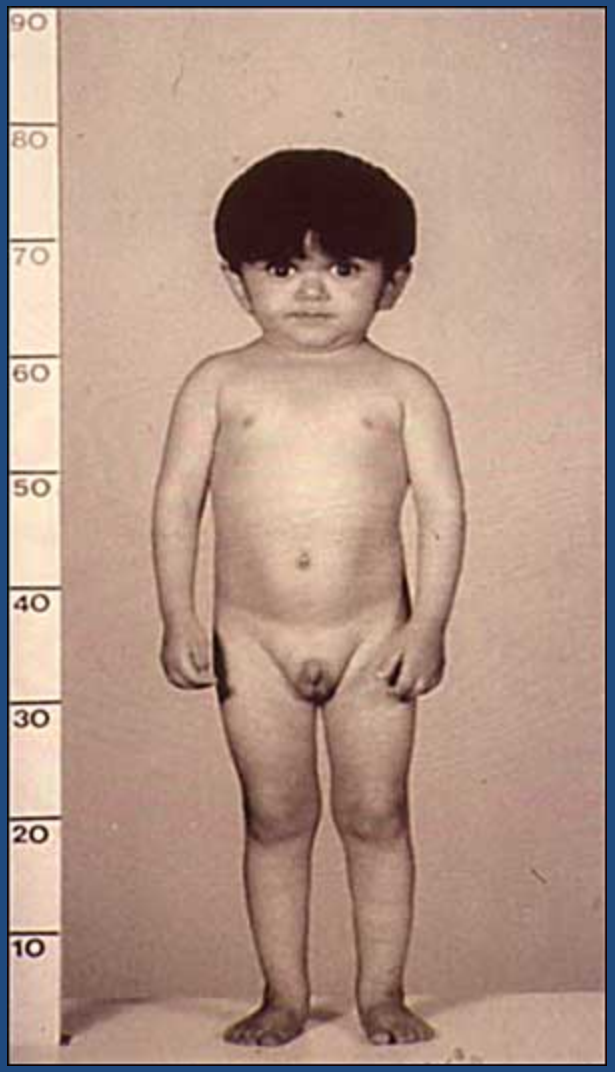
- Le terme de syndrome d' insensibilité à la GH (GHIS)

décrit un groupe de maladies génétiques caractérisées par une

réduction des effets biologiques de la GH en présence de concentrations sériques normales ou élevées de GH

(Laron *et al*; 1966).

Gène GH-R
Nanisme type Laron



Gène GH-R
SYNDROME D'INSENSIBILITE A LA GH

Décrit en 1966 chez des juifs yéménites par Laron qui pensait alors que la GH détectable chez ces patients était bioinactive.

Transmission AR

Lié à une forte consanguinité.

Syndrome ultérieurement reconnu autour de la Méditerranée, principalement chez les juifs séfarades et également en Equateur.

Gène GH-R
SYNDROME D'INSENSIBILITE A LA GH

Diagnostic biochimique

1- GH plasmatique normale ou élevée

contrastant avec

2- Effondrement d'IGF-I, IGF-II et IGFBP3.

3- Non élévation d'IGF-I et IGFBP-3 par le test de stimulation par la GH exogène.

4- GHBP : peut être basse.

GHD liée au SYNDROME D'HORMONE DE CROISSANCE BIO-INACTIVE

Diagnostic biochimique

1- GH plasmatique de base et après stimulation : normale ou élevée,

Contrastant avec

2- des taux bas d ' IGF-I et d' IGFBP3, comme dans les syndromes de résistance à la GH.

3- Elévation d'IGF-1 et IGFBP-3 après stimulation par la GH exogène.

4- GHBP : normale.

Diagnostic biochimique

de GHD

chez l'adulte

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- Le diagnostic de GHD repose sur la démonstration d'une élévation insuffisante de la GH sérique en réponse à un ou plusieurs tests dynamiques de stimulation.

- Les différentes options comprennent :
  - le test de tolérance à l'insuline (ITT);
  - le test au glucagon,
  - le test à l'arginine,
  - le test combiné arginine – GHRH (ou un facteur sécrétagogue de GH).

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- De ces différentes possibilités,

l'ITT est le test le mieux validé.

- il permet de distinguer, de manière fiable,
- les réponses de GH de patients adultes présentant des maladies hypophysaires organiques,

de celles obtenues chez des sujets contrôles, appariés selon l'âge et ce, quel que soit l'âge.

Diagnostic biochimique de GHD chez l' adulte

- Différentes valeurs seuil ou cut off

sont utilisées pour définir un déficit en GH.

- Cependant un consensus international

(sous l' égide de la Growth Hormone Research Society)

a défini un GHD sévère chez l'adulte lorsque le pic de réponse de la GH à un ITT est < 9 mU/L (< 3 ng/mL).

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- L'ITT, lorsqu'elle est contre-indiquée, peut être remplacée par

un test au glucagon ou à l'arginine,

avec le même cut off pour le diagnostic de GHD sévère que celui utilisé avec l'ITT.

- Un avantage particulier au test à l'insuline ou au glucagon est l'évaluation concomitante de la réserve en ACTH.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- Les tests combinés

GHRH + Arginine

(ou sécrétagogues de GH)

constituent les stimuli les plus puissants de sécrétion de GH.

- Les valeurs de référence pour ces tests, indispensables pour le diagnostic de GH, ne sont pas encore disponibles.

Diagnostic biochimique de GHD chez l' adulte

- La sécrétion spontanée de GH décline approximativement de 14% à chaque décade, à partir de la 3ème décade.

- Cette situation n' altère pas substantiellement l' évaluation de la réserve en GH par les tests dynamiques et les mêmes cut off de GH sérique peuvent être utilisés chez l'adulte, quel que soit l'âge.

Diagnostic biochimique de GHD chez l' adulte Stratégie fonction de la situation

- - Devant une suspicion de GHD isolé :
  Pratiquer deux tests de stimulation.

- - Devant une maladie hypothalamique ou hypophysaire avec un ou plusieurs déficits hormonaux hypophysaires supplémentaires (déficits combinés) :

  - Pratiquer un seul test de stimulation.

- - Pour reconfirmer un GHD qui a débuté dans l' enfance :

  - Pratiquer un seul test de stimulation.

Diagnostic biochimique de GHD chez l' adulte

Chez l' adulte, on utilise en priorité le test d' hypoglycémie insulinique;

la décision de traiter par hGH un patient GHD repose sur une absence de pic > 9 mU/L.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- L'attitude consensuelle actuelle du diagnostic de GHD repose sur l'existence d'arguments supplémentaires :

- une maladie hypophysaire organique et/ou

- des déficits hormonaux hypophysaires combinés.

- Cette dernière situation renforce le diagnostic de GHD :
la présence d'un ou plusieurs déficits hormonaux hypophysaires supplémentaires augmente la probabilité de GHD respectivement à 80% et 90%.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- La réserve sécrétoire de GH peut être évaluée, comme chez l'enfant,

par la mesure de la concentration sérique de protéines GH dépendantes :

- IGF-I;

- IGFBP3;

- ALS;

(Acid Labile Subunit).

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- L'IGF1 est le plus sensible de ces marqueurs de l'action de la GH.
- Il constitue un test fiable d'évaluation de la réserve en GH lorsque la maladie débute dans l'enfance.

- Sa valeur diagnostique est cependant limitée lorsque la maladie débute chez le sujet adulte :
- 30 à 40% des patients adultes ont un taux sérique d'IGF1 dans la zone inférieure des valeurs de référence en fonction de l'âge.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- Néanmoins,

en absence de maladie hépatique

ou de dénutrition,

(qui peuvent secondairement réduire la production d'IGF1),

dans un contexte clinique

de maladie hypophysaire ou d'hypopituitarisme,

une baisse de l'IGF1 sérique constitue un puissant argument de confirmation d'un GHD.

Excès de production ou d'activité de l'axe de la GH

Excès d'activité de l'axe de la GH

Hypersécrétions de GH : rares

-Clinique : 2 tableaux :

→ Acromégalie

si hyperproduction de GH après fin de la croissance;

→ Gigantisme

si hyperproduction de GH avant fin de la croissance.

L'Acromégalie - Hypertrophie des mains

Signes cliniques de l'acromégalie	
Symptoms and signs at presentation	**Overall prevalence (%)**
Facial change, acral enlargement, and soft-tissue swelling	100
Excessive sweating	83
Acroparesthesiae/ carpal tunnel syndrome	68
Tiredness and lethargy	53
Headaches	53
Oligo- or amenorrhea, infertility	55*
Erectile dysfunction and/or decreased libido	42#
Arthropathy	37
Impaired glucose tolerance/ diabetes	37
Goitre	35
Ear, nose throat and dental problems	32
Congestive cardiac failure/ arrythmia	25
Hypertension	23
Visual field defects	17
•percentage of female patients # percentage of male patients	

Excès d'activité de l'axe de la GH

Hypersécrétions de GH : rares

- Etiologies
- Adénome hypersecrétant : > 95% des cas
(développé aux dépens des cellules somatotropes)

Diagnostic Biochimique des Hypersécrétions de GH

- Dosages statiques de la GH

1- GH plasmatique : ↑
(attention : existence d' ↑ non spécifiques
(stress, insuffisance rénale…)

….suppression du cycle nycthéméral +++

2- IGF1 plasmatique : ↑
(mais pas d' ↑ si dénutrition)

3- IGF-BP3 : ↑

…… recherche d' un diabète sucré +++

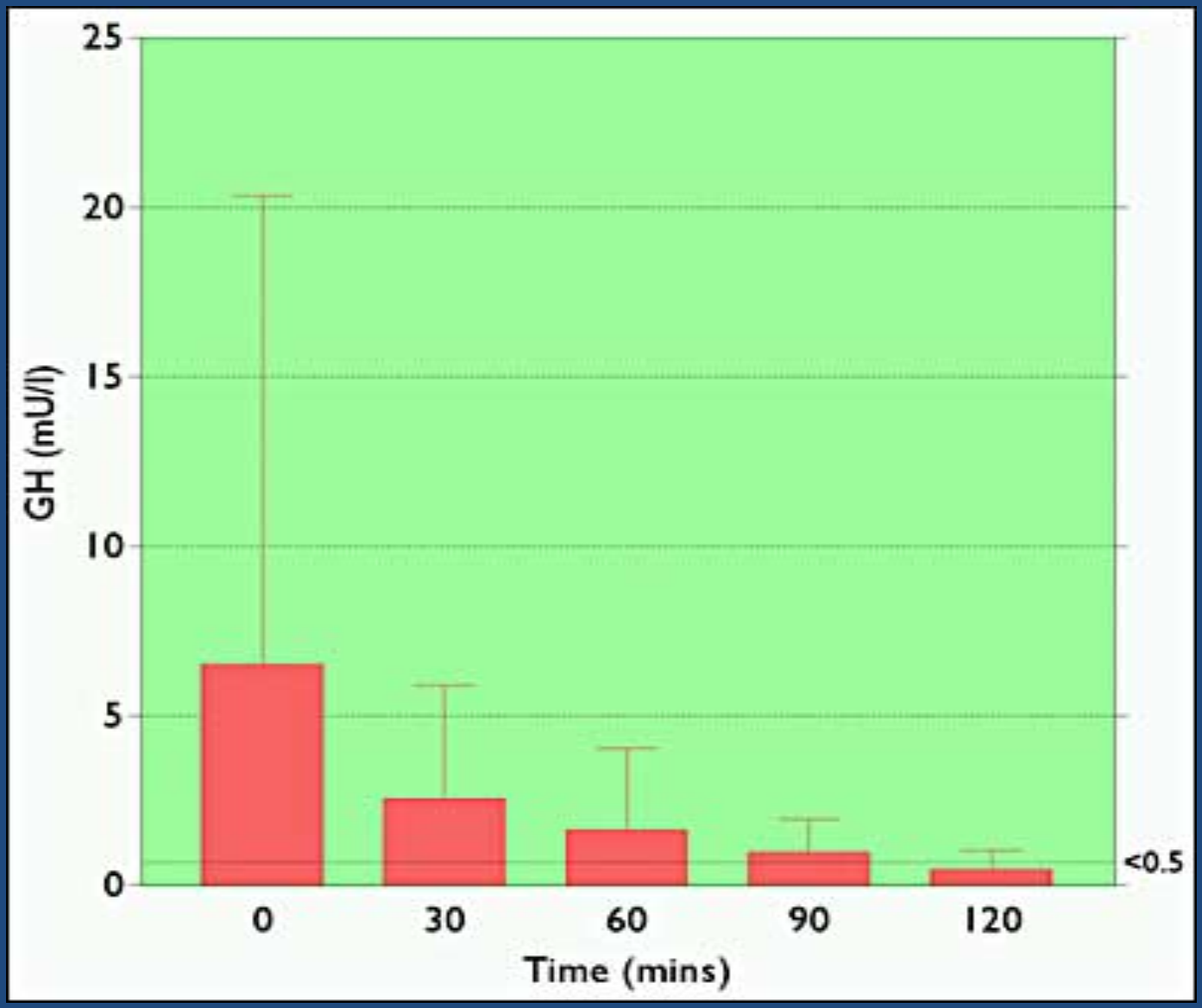
Diagnostic Biochimique des Hypersécrétions de GH

Exploration dynamique : Freination de la GH

Freinage de la sécrétion de GH

- Test d' hyperglycémie provoquée per os (HGPO)

HGPO et libération de GH



Diagnostic biochimique de l' Acromégalie
HGPO / Minicycle de secrétion / IGF1

- Le diagnostic biochimique d' une acromégalie repose sur :

- une épreuve négative de freinage de la sécrétion de GH par HGPO

Le nadir de GH recherché a évolué,

on cherche de plus en plus à ce que

la GH devienne indétectable sous HGPO.

Diagnostic biochimique de l' Acromégalie
HGPO

- L' HGPO constitue le test biochimique « gold standard ».

- 75 g de glucose oral

chez le patient à jeun, à 9h.

- Le glucose et la GH sériques sont dosés aux temps : 0, 30, 60, 90, 120 et 150 mn après le début de l' épreuve.

Diagnostic biochimique de l' Acromégalie HGPO

- Chez les sujets sains,

les taux sériques de GH baissent jusqu' à devenir indétectables (classiquement < 0,2 ng/mL).

- Chez l' acromégale,

la GH sérique demeure mesurable;

Dans 30% des cas,

la GH est paradoxalement augmentée.

Diagnostic biochimique de l' Acromégalie HGPO

- En pratique conventionnelle,

l' absence de diminution de la GH sérique à des taux <3 µU/mL après HGPO signe le diagnostic d' acromégalie.

- L'utilisation de ce test détecte également les patients qui présentent

une intolérance au glucose ou un diabète sucré.

Diagnostic biochimique de l' Acromégalie
Minicycle de secrétion / IGF1

- Alternative à l' épreuve de freinage de la sécrétion de GH par HGPO

- Doser la GH 5 ou 6 fois dans la journée sur des prélèvements espacés d' une heure (mini cycle de sécrétion).

En raison de la nature pulsatile de la sécrétion de GH, un dosage isolé de GH ne présente aucune utilité, pour la confirmation ou le suivi d' une acromégalie.

Diagnostic biochimique de l' Acromégalie
Minicycle de sécrétion

- L' évaluation d' une hypersécrétion de GH repose sur :
  - la valeur moyenne des dosages de GH

effectués sur plusieurs prélèvements de la journée (5 échantillons sur 12 h).

- Les échantillons doivent être prélevés à partir d' une canule veineuse pour éviter les effets du stress des ponctions veineuses sur la sécrétion de GH.

Diagnostic biochimique de l' Acromégalie
Minicycle de sécrétion

- Chez les sujets sains :

la majorité des valeurs de GH
obtenues durant la journée
sont indétectables,

alors que

Chez les patients présentant une acromégalie :
toutes les GH sont mesurables,
avec souvent un taux de sécrétion stable.

Diagnostic biochimique de l' Acromégalie
Minicycle de sécrétion/IGF1

- Alternative à l' épreuve de freinage de la sécrétion de GH par HGPO

- Associer la mesure de l' IGF 1
à celle de la GH
(améliore l'informativité diagnostique).

Diagnostic biochimique de l' Acromégalie
Test au TRH

- En cas de doute persistant de diagnostic d' acromégalie, un test au TRH peut être utilisé (200 mg de TRH en IV), avec mesure de GH sérique à 0, 20 et 60 mn.

- Chez les sujets sains :

le TRH inhibe la sécrétion de GH,
avec une baisse de sa concentration sérique.

- Chez les patients acromégales :

il y a au contraire une
augmentation paradoxale de la GH sérique dans 60% des cas.

GH et problèmes de dosage

Les techniques de dosage de la GH sont basées sur l' immuno-analyse.

La GH est sécrétée par les cellules somatotropes de l' antéhypophyse sous différentes formes moléculaires.

La forme la plus abondante (#90%) est une protéine de 191 AA :
GH 22 kDa
(en raison de sa masse moléculaire de 22 kilodaltons).

Une autre forme, la GH 20 kDa est identique à la GH 22 kDa sans toutefois contenir les acides aminés 32 à 46.

Cette forme minoritaire a une demi-vie
sensiblement plus longue que celle de la GH 22 kDa.

GH et problèmes de dosage

Dans le plasma, ces deux formes peuvent se combiner pour former différents dimères et même polymères.

De plus, environ la moitié de la GH monomérique circulante est associée à une protéine liante spécifique, la GH-Binding protein (GH-BP) qui correspond à la partie extracellulaire du récepteur de la GH.

GH et problèmes de dosage

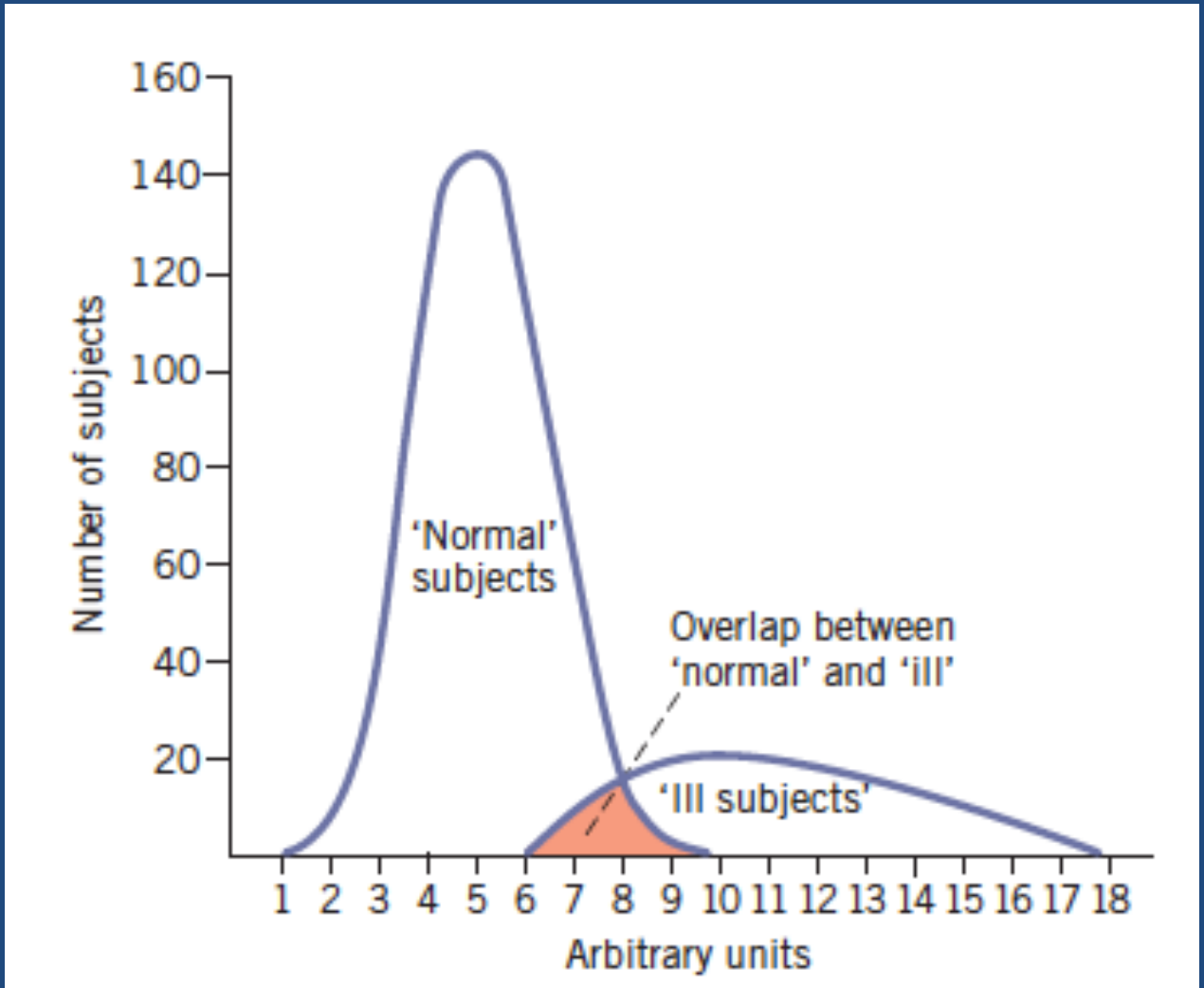
Cette hétérogénéité moléculaire de la GH
peut donc avoir des conséquences sur les dosages de GH selon :
- la spécificité des anticorps utilisés.

Avant de choisir une technique de dosage de la GH,
il convient donc de connaître
la nature des formes moléculaires reconnues.

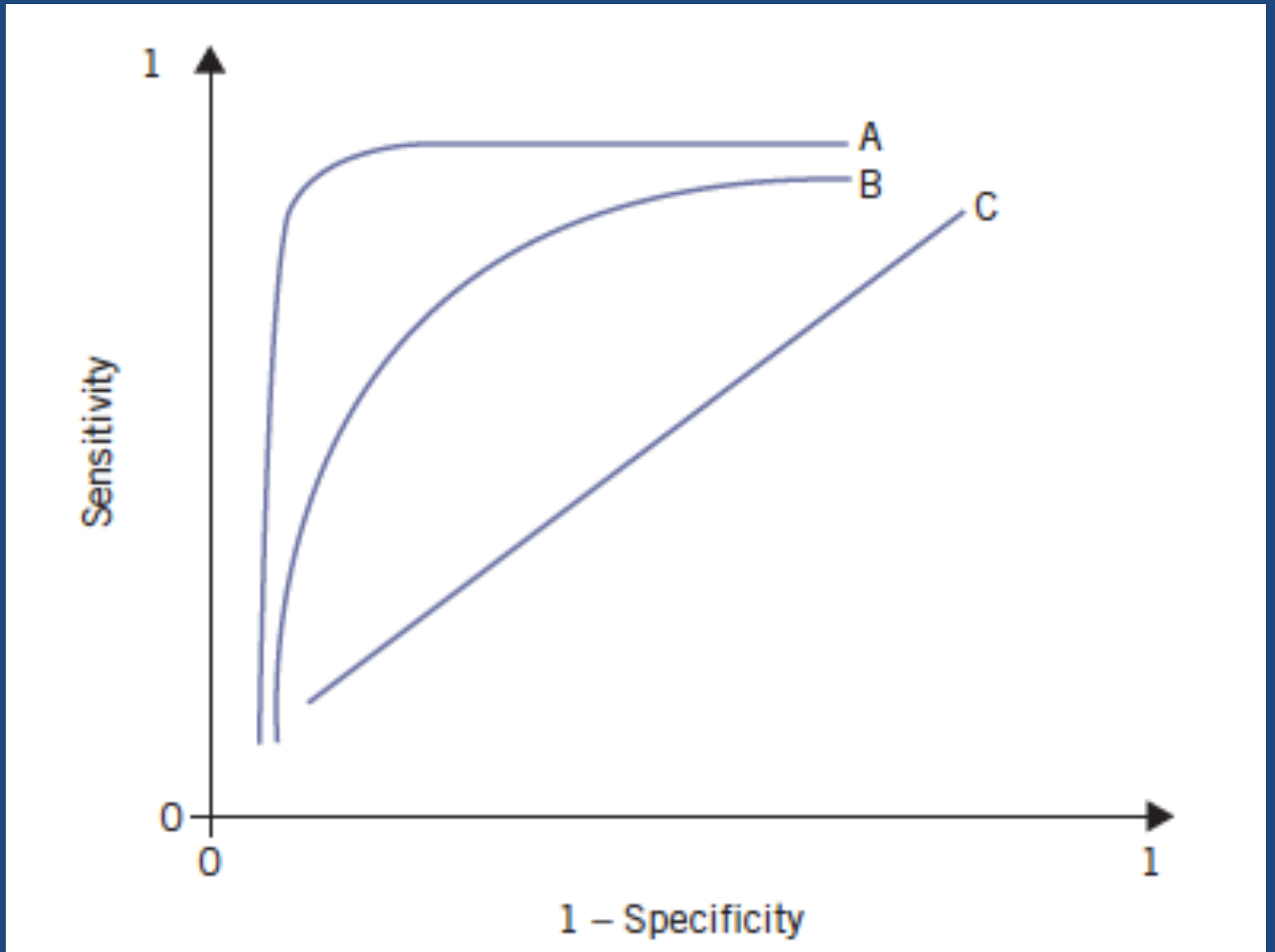
La tendance actuelle, toutefois non consensuelle,
est de choisir
une technique spécifique exclusivement de la forme 22 kDa.

Si on dose la GH d' un même échantillon
avec les différentes techniques disponibles,
les valeurs obtenues seront différentes.

Interprétation des résultats
Chevauchement
Valeurs de référence – Valeurs pathologiques



Spécificité – Sensibilité d'une technique de dosage



Merci
pour votre aimable attention

l.griene@gmail.com